

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Ziya CENİK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ADENOİD VEGETASYONLU VEYA KRONİK TONSİL HİPERTROFİLİ
ÇOCUKLARDA OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI GHRELİN HORMONU
DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE BÜYÜMEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr Sema KOÇ

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Bedri ÖZER

Konya 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. KISALTMALAR	3
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER	5
3.1 TONSİLLERİ LOKALİZASYONU	5
3.2. PALATİN TONSİLLERİN EMBRİYOLOJİSİ	6
3.3. TONSİLLERİN HİSTOLOJİSİ	7
3.3.1. Palatin tonsillerin histolojik yapısı	7
3.3.2. Farengal tonsillerin histolojik yapısı	8
3.4. TONSİLLERİN YAPI VE FONKSİYONLARI	8
3.4.1. Nazofarengal tonsil(Adenoid)	8
3.4.2. Palatin tonsil (Amigdal, Faucial tonsil)	10
3.5. ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ	13
3.6. BÜYÜME VE GELİŞME	21
3.7. GHRELİN	24
4. MATERYAL VE METOD	28
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇLAR	45
8. ÖZET	47
9. SUMMARY	48
10. KAYNAKLAR	49
11. TEŞEKKÜR	59

1. KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Magnetik Rezonans

GH: Growth Hormon

GHS-R: Growth Hormon Sekretuar Reseptör

GHRH: Growth Hormon Relasing (Salgılatan) Hormon

ANO: Adenoidal-Nazofarengeal Oran

IGF: İnsülin Growth Faktör

IGFBP3: İnsülin Growth Faktör Bağlayıcı Protein

UA: Uyku Apnesi

OUA: Obstrüktif Uyku Apnesi

SUA: Santral Uyku Apnesi

SSD: Standart Sapma Değeri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

DDA: Düşük Doğum Ağırlığı

YDA: Yüksek Doğum Ağırlığı

YDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

2. GİRİŞ

Ghrelin; ön hipofizden GH (Growth Hormon) salınımını güçlü bir şekilde stimüle eden peptid yapıda bir hormondur. Preprohormon olarak sentezlenir ve proteolitik enzimlerle 28 aminoasitten oluşan peptide parçalanır. Bu hormon; 3. dizideki serin aminoasit rezidü bölgesinden n- oktanoik asit tarafından modifiye edilir. Bu modifikasyon molekülün biyolojik aktivitesi için şarttır. Sentezi çoğunlukla mide fundusu yüzeysel epitelinden, daha az olarak plasenta, hipofiz ve hipotalamustan olur. Ghrelin hipotalamik nöropeptid yolu ile leptin tarafından indüklenen azalmış gıda alımında antagonist etkisi bilinen tek yapıdır. GHS-R (GH sekretuar reseptör) ile GH üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, bu da ghrelinin büyüme ve gelişmede önemli bir görevi olduğunu göstermektedir (1,2).

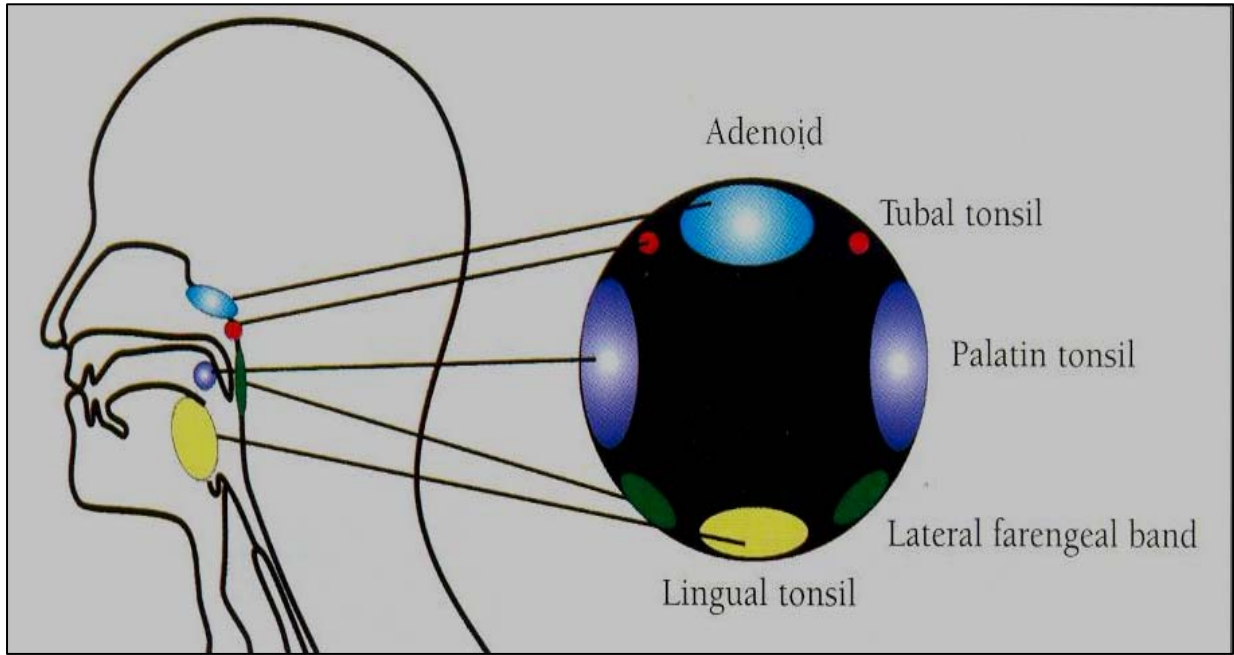
Ghrelin'in endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemde GHS-R aracılığı ile sinyal modülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. İmmün hücrelerce salınan inflamatuvar sitokinlerin santral sinir sistemine etki ederek gıda alımı ve enerji homeostazisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Gıda alımında azalma ve anoreksia, hastalık ve enflamasyonun en sık rastlanan semptomlarıdır. İnflamatuvar sitokinlerin regülasyonu hastalık seyrinde önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Ghrelin'in immün cevaptaki fonksiyonel yeri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda IL-1B, IL-6 ve TNF alfa gibi anorektik proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca ghrelin ve GHS-R'nün T lenfositlerinden salındığı gösterilmiş olup ghrelin'in proinflamatuvar sitokin yapımını azalttığı bildirilmiştir (3-7).

Adenoid vegetasyon ve kronik tonsil hipertrofisi, büyüme ve gelişme geriliği yapabilir ve bu çocuklar yaştlarına göre boy ve kilo olarak daha düşük yüzde içerisinde yer alırlar (8). Bu çalışmada adenoid vegetasyon veya kronik tonsil hipertrofili çocuklardaki büyüme ve gelişme geriliği ile ghrelin hormon düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. TONSİLLERİN LOKALİZASYONU

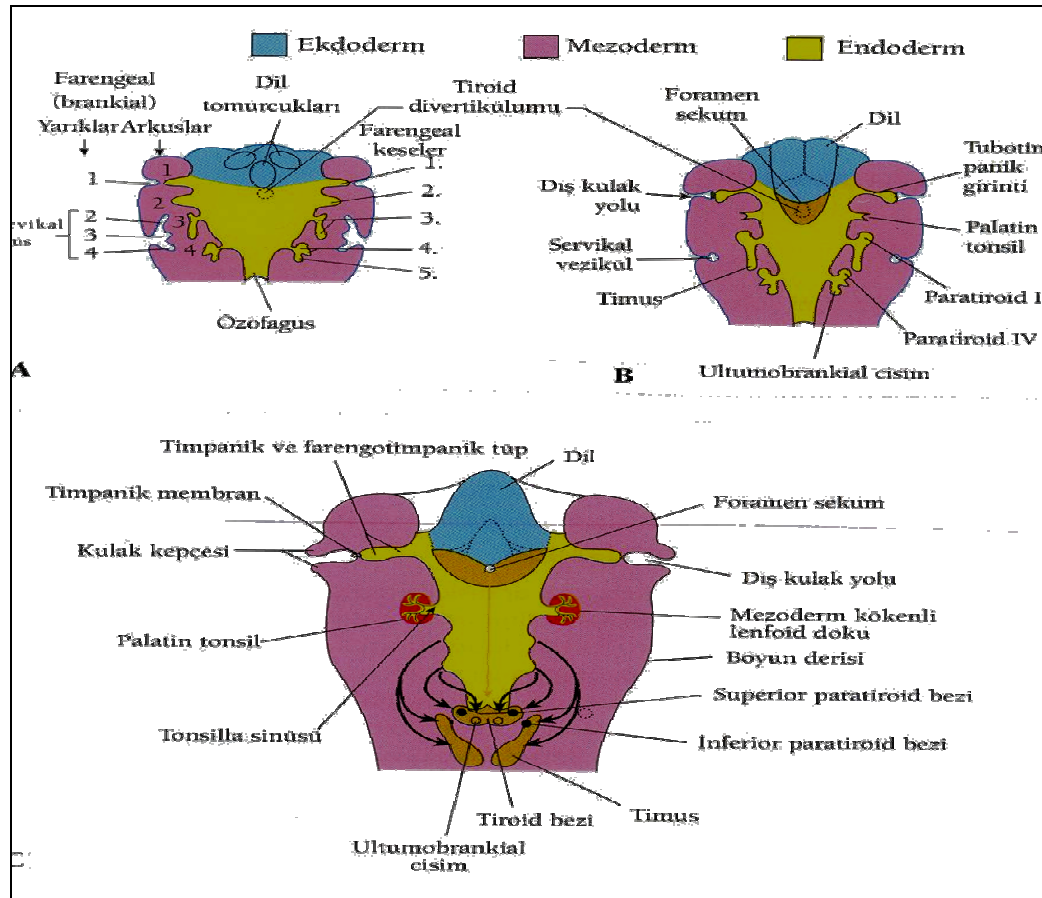
Yalnızca tonsil terimi kullanıldığında çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse uzanan pasajın her iki yanında bulunan lenfoid doku topluluğu, genellikle palatin (faucial) tonsiller anlaşılır. Ağız boşluğundan, farenks girişi etrafında bir lenfoid doku halkası (Waldeyer'in lenfatik halkası) oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da vardır. Bunlar; nazofarenksin üst arka duvarında yoğun lenfosit infiltrasyonlu ve birçok lenf foliküllerini içeren farengeal tonsil (adenoid), dil kökünde yerleşik lingual tonsiller (tonsilla lingualis), posterior farengeal duvar lateral farengeal bantları ve farengotimpanik tüpün farenks açıklığı etrafında yer alan tubal tonsillerdir (9) (Şekil 1).



Şekil 1: Waldeyer'in lenfatik halkasının lokalizasyonu (9)

3.2. PALATIN TONSİLLERİN EMBRİYOLOJİSİ

İkinci farenks kesesi 2. ve 3. farengeal arkuslar arasında yer alır (Şekil 2-A). İkinci farenks kesesi büyük bir kısmının silinmesine karşın kalan parçasının endoderminden palatin tonsiller gelişir. Önce kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim doku içine tomurcuklar ya da içi dolu hücre kordonları gönderir. Çoğalan endoderm ve altındaki mezenkim topluluğu birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar (9,10), (Şekil 2-B, C).



Şekil 2 : Tonsillerin gelişimi. A. Beş haftalık embriyon, B. Altı haftalık embriyon, C. Yedi haftalık embriyon (9).

Hücre kordonlarının merkez kısımları parçalanarak açılır ve kriptaları oluştururlar. Kese endodermi, tonsil yüzey epiteline dönüşür ve kriptaları döşer. Yirminci haftada kripta çevresindeki mezenşim lenfoid dokuya farklılaşarak kısa zamanda palatin tonsil lenf foliküllerini oluşturur. Gelişmenin son trimestrında lenf folikülleri ve kriptalar son biçimlerini

kazanırlar. Tonsillerin yapıştığı tarafta lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenşim doku baskılanır ve o bölgede yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller ağız boşluğundan farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. Her bir tonsilin sefalik kutbuna yakın ikinci farenks kese boşluğunun kalıntısı olan tonsillar sinüs ya da tonsillar fossa denilen bir çöküntü bulunur (9,10).

3.3. TONSİLLERİN HİSTOLOJİSİ

3.3.1. Palatin tonsillerin histolojik yapısı

Palatin tonsiller çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup palatoglossal ve palatofarengal katlantılar arasında, oral boşluk ve farenks sınırında yerleşiktir. Serbest yüzeyleri ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu epitel derinlere doğru inerek 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak sekonder kriptaları meydana getirir. Hem primer hem de sekonder kriptalar derinlere inerek, tonsilin dış sınırına ulaşırlar. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü kas dokusundan fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parankiması yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşur ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilirler. Foliküller germinal merkezli yada germinal merkezli olmayan olabilirler, birbirlerine çok yakın veya birleşmiş olarak bulunabilirler (9,12).

Epitel kriptaları sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla kapsülden invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılırlar. Bu bağ dokusunda daima, farklı büyüklükte çok sayıda lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur (9,11).

Kriptaların derin bölümlerinde epitel ve lenfoid doku arasındaki sınır lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa itilir ve kıvrılırlar. Bu nedenle yalnızca çok az gözlenebilen epitel hücresi yüzeyde kalır (9,10).

3.3.2. *Farengeal tonsillerin histolojik yapısı*

Farengeal tonsil tek olarak nazofarenksin tavanında ve arka duvarında bulunur. Serbest yüzeyi solunum yollarındaki goblet hücreli, silyalı, yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Bazen de çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkündür. Farengeal tonsilin yarım kapsülü palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsül altı bağ dokusunda, serömüköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Bu tonsilde yüzey epiteli kriptalar yerine pli (pleat) denen uzunluğuna katlantılar yapar. Epitel yoğun lenfosit infiltrasyonu gösterir. Genellikle lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi ona bez benzeri bir görünüm kazandırdığı için Yunanca ‘aden (bez)’ adını taşımaktadır (9,12-14).

3.4. *TONSİLLERİN YAPI VE FONKSİYONLARI*

3.4.1. *Nazofarengeal tonsil (Adenoid)*

Adenoid kitlesi nasofarenks arka duvarında, ortada nazofarenks mukozasında yerleşmiştir (9).

Adenoid doku doğumda mevcuttur. Postnatal ilk yıllarda giderek büyüyerek ortalama 4-10 yaşlarında en büyük boyutuna ulaşır. İrritanlar, antijenik etkenler ve kronik enfeksiyonlar boyutunu artırır. Bu dokularda postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşmaya başlar. Adenoid doku nazofarenksteki mikroorganizmalara karşı devamlı bir immün cevap hazırlar. Lokal antikor üretiminde glandüler lenfositlerin rolü vardır (9,15).

Nazofarengeal tonsil küçük çocukta nazofarenks tavanı ve arka duvarının birleşim yerinden önde nazal septuma doğru piramit şeklinde bir kabarıklık oluşturur. Nazofarengeal tonsil histamin ve prostoglandin içeren mast hücrelerinden zengindir. Nazofarenksteki bu lenfoid dokular farengeal bursanın periferinde bulunur. Bursa (Luschka poşu), adenoid tabanında kör bir reses şeklindedir. Bu ortadaki median çukurluktan öne ve yanlara doğru

yayılan mukozal kabartılar diffüz lenfoid doku ve derin müköz glandlar içerir. Adenoid dokusu derin oluklarla lobüler parçalara ayrılmıştır. Tonsillerdeki kriptalardan farklılık gösterir; tipik kriptaları yoktur (9,16).

Lenf nodüllerinin sayısı ve büyüklüğüne göre hacmi değişen adenoid doku yüzey epiteli ile örtülüdür. Silyalı psödostratifliye kolumnar, stratifiye skuamöz ve transisyonel olmak üzere üç farklı yüzey epiteli vardır. Respiratuar epitel mukosilier fonksiyon yapar. Çocukta sinonazal salgı stazı, burun tıkanıklığının görülmesi adenoid dokunun stimuluslara cevabının arttığını, kronik hastalığının olduğunu gösterir. Kriptaların yüzey epitelinde solunum ve sindirim yolu ile giren antijenler ile epitel altındaki lenfoid hücrelere özelleşmiş 'M hücreleri' ve antijen sunucu hücreler vardır. Epitel üzerindeki mikroporlar bu işleme yardımcı olur. Destek yapan retiküler lifler bazal lamina ve konnektif doku ile bağlantılıdır. Selüler yapı ve fonksiyonları palatin tonsile benzer. İri hacimdeki adenoid dokusu nazofarenks fonksiyonlarını etkiler (9,16).

Nazofarenks fonksiyonları esas olarak;

- Nazal inspiyum havasının orofarenkse devamını sağlamak,
- Nazal sekresyonun aşağı farenkse akışını sağlamak,
- Konuşmada ses rezonansına yardımcı olmak,
- Östaki tüpü ve orta kulak ventilasyonunu ve drenajını sağlamaktır (9).

Nazofarenks ve adenoid doku arasındaki anatomik ilişki nedeni ile lateralde yer alan östaki tüpleri ve öndeki burun ve paranazal sinüslerin mekanik obstrüksiyonu veya enfeksiyonu, fonksiyonlarını bozarak hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur (18).

Adenoid vegetasyon rekürren otit, rekürren üst solunum yolu obstrüksiyonu, kronik sinüzit oluşmasında hem kitle hem de içerdiği mikroflora ile rol oynar (15). Adenoid vegetasyon burun tıkanıklığı yaparak orofasiyal gelişmeyi, diş, damak, çene ve yüz gelişimini bozar ayrıca çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olur (9).

Nazofarengal tonsil esas olarak eksternal karotis arterin farengal dalı, fasyal ve internal maksiller arterden kanlanır (9).

Fasyal arterin asendan palatin ve tonsiler dalı ile asendan farengal arter ayrıca maksiller arterin farengal dalı ve pterigoid kanal arteri ile kanlanır. Bu arterlerden gelen küçük dallar adenoid dokusuna dağılır (9,18).

Venleri farengal pleksusa açılır. Bu pleksus pterigoid pleksus ile birleşerek internal juguler ven ve fasyal vene ulaşır (9,18).

Nazofarengal tonsillerin sensöryel innervasyonu n.glossofarengus ve n. vagus ile sağlanır (9,18).

Nazofarengal tonsil retrofarengal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur (9,18).

3.4.2. Palatin tonsil (*Amigdal, Faucial tonsil*)

Palatin tonsiller orofarenksin iki tarafında palatoglossal ve palatofarengal plikalar arasında bulunan tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir (9,18).

Tonsil ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplazi olup pubertede en büyük hacmine ulaşır. Sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar ve ileri yaşlarda atrofiye olur. Hipertrofik tonsiller orta hatta farenks boşluğuna doğru kabartı yapar (9).

Çocuklarda tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. İç yüz veya medial yüzeyi serbest olup düzdür veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamöz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak, oval, yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup fossula tonsillaris veya kripta tonsillaris adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Epitel dentritik hücreler ve makrofajlar içerir. Kriptaların sayısı yaklaşık 10-30'dur. Kriptalar genellikle tubuler olup tonsil kapsülüne

doğru derinlere uzanır. Hatta derin kısımlarda iki veya daha fazla túbüle ayrılabilirler. Orifisleri dar olduğundan boşalmaları zor olabilir (9,17).

Tonsilin medial yüzeyinin üst kısmında ‘recessus palatinus’ veya ‘supratonsiler fossa’ adı verilen çukurluk bulunur. Bu fossanın üst duvarında mukoza altında yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası, minör glandlara ‘Weber glandı’ adı verilir. Tonsilin bu parçası dört yaşımdan sonra küçülmeye başlar (9,17).

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşığı, yukarı ve öne doğrudur. Aşığıda dile, yukarıda yumuşak damağa, önde palatoglossal plikanın aşığısına uzanır. Dış yüzü gevşek fibröz doku aracılığı ile superior konstrüktör adaleye komşudur (9,19).

Küçük çocuklarda tonsilin yaklaşık 1/3’ü yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil ön arkusunun mukozası arka ve aşığı doğru kıvrım yapar. Buna ‘plika triangularis’ denir. Mukoza ve konnektif dokudan yapılı olup lenfoid doku içerir. Bu tonsilin medialine yapışık olabilir veya anterior tonsiler fossa ile tonsilden ayrık durur. Hemen arkasında palatoglossal arkus vardır (9,17).

Tonsilin dış yan yüzünde lateralde tonsile sıkıca yapışık yoğun elastik liflerden yapılı kapsül bulunur. Kapsül farengobaziler fasya tarafından oluşturulur. Tonsil kapsülü tonsil çevresi ve parenkimine doğru trabeküller gönderir. Bu trabeküllerde kan damarları, sinirler ve efferent lenfatikler bulunur (9).

Tonsil ön ve arka plikaları arasında yukarıda ‘supratonsiler fossa’ adı verilen çukurluk bulunur. Lojun ön duvarını palatoglossus kasının yer aldığı tonsil ön plikası, arka duvarı ise içinde palatofarengal adalenin bulunduğu arka plika oluşturur. Palatoglossal adale yumuşak damağın oral yüzünden başlar. Yaprak gibi açılarak dilin lateral kenarında sonlanır. Bu plikalar içerdiği adalelerin kontraksiyonu ile tonsilin mobilitesini sağlar (9,19).

Tonsil lojunun dış yan duvarı farenksin superior konstrüktör adalesi ile yapılıdır. Superior konstrüktör farenks adalesi, sirküler farenks adalesi olup yukarıda internal pterigoid lamina, hamulus, pterigomandibuler ligament ve mandibulaya yapışır (9,15).

Lojun üst kutbu yumuşak damak, alt kutbu orta konstrüktör farengeal adalenin alt kenarındadır. Alt kutup orta ve alt konstrüktör adaleler arasındaki aralıkla ilişkilidir. Burada stilofarengeal adale, glossofarengeal sinir, lingual arter ve stilohyoid adale ile komşudur (9,15).

Palatin tonsil damarları tonsil parenkimine kapsülden uzanan septalar boyunca dağılırlar. Küçük arterioller ektranodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parankimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriollere ayrılırlar. Bu arteriollerden kan doğrudan veya arteriovenöz kapiller pleksustan geçerek postkapiller venlere boşalır (9,18).

Palatin tonsiller hem eksternal hem de internal karotis arterden dallar alır. İnternal karotis arter; oftalmik, orta meningeal, infraorbital arter dalları ile tonsili kanlandırır. Eksternal karotis arterden; fasyal, lingual, asendan farengeal, internal maksiller arter dallarını alır. Ayrıca karşı taraf fasiyal ve lingual arterden kollateraller gelir (9,18).

Palatin tonsil venleri paratonsiler ven olarak tonsilin derin lateral yüzeyinden çıkarlar. Süperior konstrüktör farenks adalesinden geçerek farengeal pleksus veya fasiyal vene dökülürler. Lingual ven tonsil dalı yolu ile farengeal pleksusa bağlanır. Yumuşak damaktan eksternal palatin-paratonsiler ven tonsil lojunu üst tarafta çaprazlayıp aşağı iner. Farengeal pleksus veya bazı komşu damarlara açılır. Venöz kan lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene boşalır (9,18).

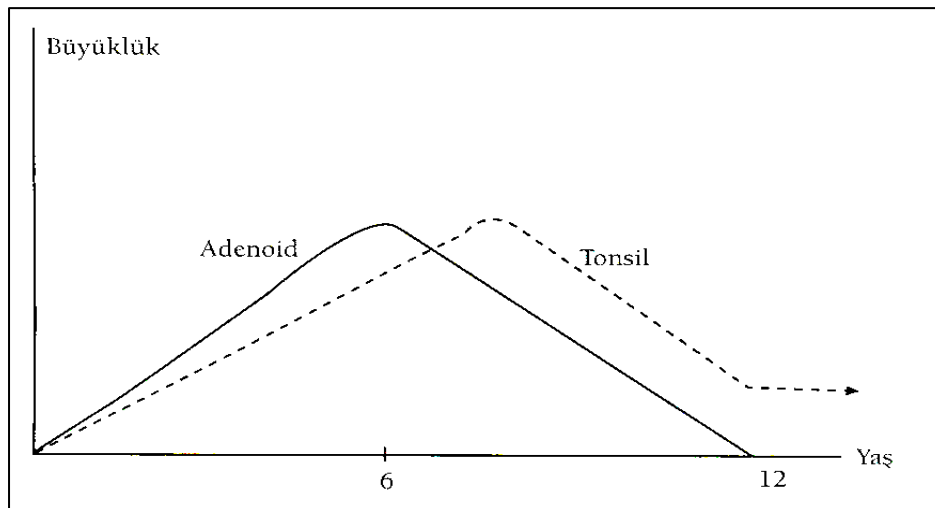
Palatin tonsiller maksiller ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur. Tonsil alt kutbundan glossofarengeal sinirin tonsil dalı ve palatin minör sinirinden desendan dallar gelir. N. Glossofarengeusun tonsil dalları tonsil çevresinde pleksus yapar.

Tonsil dalı tonsil, yumuşak damak, farenks mukozasının innervasyonunu sağlar. Duyu siniri fibrilleri tonsil alt kutbunda daha fazladır (9,18).

Tonsilin aferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil eferentleri foliküllerin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yaparlar. Kapsülü, superior konstrüktör adeleyi geçerek üst derin servikal lenf nodlarına özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibuler lenf nodlarına, tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ven ve submandibuler nodlara drene olurlar. Tonsiller fossanın lenfatikleri üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgendeki nodlara boşalır (9,18).

3.5.ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ

Tonsiller embriyonal dönemde de mevcut olmalarına rağmen tipik yapılarına postnatal dönemde kavuşurlar ve genel olarak sekiz yaşından sonra adenoid ve tonsil dokusunda regresyon olur (Şekil 3). Bu durumun nedeni tonsil ve adenoid dokusunun immün fonksiyonlarının en fazla 3-10 yaşları arasında olmasıyla açıklanabilir. Bu süreçte kimi çocuklarda aşırı büyük tonsil ve adenoid dokusu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olarak çeşitli şikayetlere yol açabilir (9,20).



Şekil 3 : Tonsil ve adenoidin fizyolojik hiperplazisi (9)

Obstrüksiyona bağlı çocuğun maksillofasiyal gelişiminde bozukluklara rastlanabilir. Bu çocuklarda adenoid yüz görüntüsü tarif edilmiştir. Uzun bir yüz, ağzın açık olması, üst dudakta yarı çekme ve üst kesici dişlerin açıkta olması çocuğa zihinsel özürlü görüntüsü verebilir (21).

Bu hastalarda ebeveynlerden ayrıntılı hikaye alınmasını takiben, klinik bulgular değerlendirilir. Ağız muayenesinde solunum yolunu tıkayan hipertrofik tonsiller kolayca saptanırken, kimi çocuklarda bu muayene sırasında hipertrofik adenoid dokusu yumuşak damağın arkasında gözlenebilir. Endoskopik muayene ile adenoidin büyüklüğü hakkında fikir edinilebilir. Ancak çocuklara tanısal endoskopi uygulamak oldukça zordur. Bu nedenle adenoid dokusunun büyüklüğü hakkında bilgi edinmek ve obstrüksiyon yapıp yapmadığını anlamak için nazofarenks tuşesi yapılabilir. Ancak bu işlem çocuklar için oldukça rahatsız edici olup hasta hekim ilişkisinin devamını kötü etkileyebilir. Lateral sefalometrik grafilerde adenoid dokusu ve yaptığı obstrüksiyon hakkında değerlendirme yapmak nispeten daha kolaydır. Tonsil büyüklüğünün değerlendirilmesi için de standart ölçümler geliştirilmiştir. Değerlendirme muayene sırasında hekim tarafından yapılır. Tonsil büyüklüğünden çok tonsillerin üst hava yolunda yaptığı obstrüksiyonun derecesini gösterir. Özellikle grade 3 ve 4 büyüklüğündeki tonsiller obstrüksiyona sebep olabilir. Bu değerlendirme hikaye ve klinik bulgularla yorumlanmazsa tek başına anlamlı değildir (21).

3.5.1. Kronik obstrüktif tonsiller hipertrofi

Hipertrofi; büyümüş tonsil içinde lenfoid foliküllerin ekspansiyonudur. Tonsil hipertrofisi enflamatuar değişiklikleri takip ettiği zaman, büyüklük artışı, özellikle tonsil stromasındaki konnektif dokuda ve tonsil kriptlerinde, hücre sel debris ve depozitlerin kripleri obstrükte etmesi sonucunda olmaktadır. Kronik tonsiller hipertrofi, daha çok çocuklarda görülen patolojik bir durumdur. Üst hava yolu obstrüksiyonunun en sık nedenlerinden biridir.

Bu çocuklarda hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak horlama, ağzı açık uyuma, gece sık sık uyanma, bazı çocuklarda apne periyotları ve büyüme, gelişme geriliği mevcuttur. Yaşıtlarına göre boy ve kilo olarak daha geridirler. Kronik adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda sürekli ağız açık solunum yapılmasına bağlı olarak, kraniofasiyal büyüme paterni etkilenebilir. Maksillofasiyal gelişme anomalileri ve maloklüzyon meydana gelir. Buna bağlı olarak adenoid yüzü denilen total anterior yüz uzunluğunun arttığı, birlikte retrognat yerleşimli mandibula görünümünün olduğu yapı ortaya çıkar. Kronik adenotonsiller hipertrofi tedavi edilmezse ileriki dönemlerde uzun süre hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak kor pulmonale, pulmoner vasküler hipertansiyon ve alveolar hipoventilasyona yol açabilir. Kronik hipoksi ve hiperkapni sonucunda pulmoner vasküler rezistans artar. Kor pulmonale, sağ ventrikülde dilatasyon ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır (9).

Tonsiller hipertrofisi olan çocuklarda obstrüktif uyku apnesi de sıklıkla görülür. Uyku apnesi (UA), uyku sırasında hem burundaki hem de ağızdaki hava akımının aralıklı olarak durması olarak tanımlanır. Solunum bozukluğu, nefes alıştıraki ardarda azalmalar (hipopne) veya solunum durması (apne) ile kendini gösterir. Bu semptomlara üst havayolu obstrüksiyonu sebep olursa 'obstrüktif uyku apnesi' (OUA) denir. Neden beyin sapında ise 'santral uyku apnesi'(SUA) adını alır. OUA'da hava yolu tıkanır; ama hasta obstrüksiyonu yenmek için zorlu efor yapar. Santral uyku apnesinde ise solunum kaslarına giden nöral uyarı geçici olarak ortadan kalkar ve soluk almak için fazla efor yapılmaz. Sağlıklı kimselerde orofarenks ve hipofarenksin açık kalması, farengeal dilatör kasların tonik aktivitesi ile sürdürülür. Uyku sırasında, bu kasların aktivitesini idame ettiren davranış cevaplarında bir azalma görülür. Uykunun hızlı göz hareketleri (REM) esnasında, özellikle birçok inspiratuar kasın (diyafram hariç) tonusunda bir kayıp oluşmaktadır. Dolayısıyla, bu kasların gevşemesi havayolunu daraltarak bir obstrüksiyona yol açmaktadır. Mikrognati veya retrognati,

makroglossi, burun tıkanıklığı, palatin tonsillerin veya adenoidin büyümesi gibi durumlarda da hava yolunda daralma dolayısıyla OUA meydana gelir (21).

Tanı

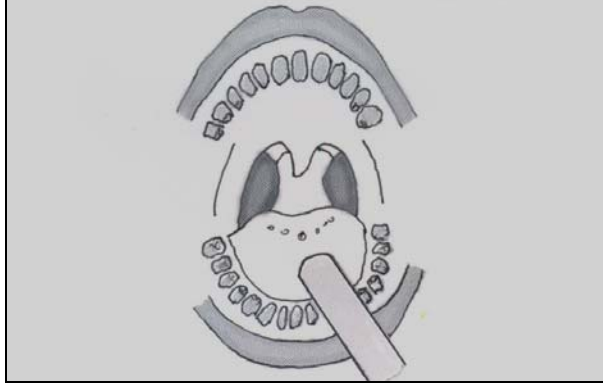
Waldeyer lenfatik hastalıklarının tanısı bazen zorluk oluşturabilir. Her organ patolojilerinde olduğu gibi bu oluşumların hastalıklarında ayrıntılı anamnez önemlidir. Bunun yanında rutin fizik muayene ve yardımcı laboratuvar yöntemleri gerekir.

Waldeyer hastalıklarında tanı için önce dikkatli anamnez alınmalıdır. Hastalığın başlangıcı, semptomları, sistemik belirtileri, daha önce geçirilen hastalıklar, yapılan tedaviler vs. sorulmalıdır (21).

Kronik tonsil hipertrofisi olan çocuklarda sıklıkla yüksek sesli horlama, ağzı açık uyuma, gece sık uyanma, gündüzleri uyku hali, enüresis, uykuda hastanın anne-babası tarafından gözlemlenmiş apne periyotları, uykuda aşırı terleme, uyku sırasında sürekli hareket hali, düşük okul performansı, hiponasal konuşma (rhinolalia clausa), nadiren hipernasal konuşma (rhinolalia aperta) ortaya çıkar. Ayrıca gündüz yutma güçlüğü ve iştahsızlık sık rastlanan şikayetlerdir. Yaşlılarına oranla boy ve kilo olarak daha küçük yüzde dilimi içinde yer alırlar. Obstrüksiyon ileri derecede ise sabah baş ağrıları, öğrenme güçlüğü, saldıran kişilik özelliklerinden aşırı çekingenliğe kadar varabilen davranış bozukluklarına rastlanabilir (21). Anamnezde tüm bu sayılan özellikler sorgulanmalıdır.

Her hastada rutin KBB ve boyun muayenesi yapılmalıdır. Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik yapıların tümü muayene edilmelidir. Farenksteki patolojiler direk muayene, ayna veya endoskopiyle görülür. Gözle direk görülemeyen alanlar palpasyon, rijit veya fleksibl fiberoptik endoskop ve radyolojik olarak araştırılır. Lenfatik dokuların muayenesine önce ağız ile başlanmalıdır. Ağız boşluğunun muayenesine önce dudak, dişler, alveoller ve yanak mukozası ile başlanır. Sonra ağız tabanı, damak, dil gözlenir. Hastaya ağzını açıp dilini dışarı çıkarması söylenir. Bu durumda yumuşak damak ve tonsiller muayene edilir. Plikaların

durumu, yumuşak damak paralizisi, öğürme refleksinin olup olmadığı araştırılır. Palatin tonsillerin muayenesi dil basacağı ile yapılır. Dile bastırılarak palatin tonsiller, plikaları, lateral bantlar, dil kökü ve farenks arka duvarı muayene edilir. Hastaya ‘A’ sesi söyletildiğinde yumuşak damak yükselir ve tonsillerin alt tarafı görülür (9) (şekil 4).



şekil 4: Palatin tonsil muayenesi (9)

Tonsillerin büyüklüğünün klinik değerlendirilmesi için derecelendirme yapılmıştır (21). Bu değerlendirmede ön plikalar arası uzaklığın ölçümüne dayanarak medial-lateral planda orofarenks-tonsil oranı esas alınır. Tonsiller hipertrofi Brodsky tarafından geliştirilen skala ile sınıflandırılmıştır (9). Buna göre;

0: Tonsiller fossa içinde plika arkasında görülemeyecek kadar küçüktür.

1: Tonsiller plika arkasında görülebilir. Tonsiller horizontal planda orofarenks istmusunun %25’inden azını kapatır.

2: Tonsil plikalara doğru uzanmıştır. Tonsiller orofarenks girişini %25-50 oranında kapatır.

3: Tonsil ön plika arkasında ve orta hatta yaklaşmıştır. Orofarenksi %50-75 oranında daraltır.

4: Tonsiller orofarenks girişinin %75’inden fazlasını kapatır (şekil 5).



Şekil 5: Hipertrofik tonsil (9)

Nazofarenksin incelenmesi palpasyon, indirek ayna (posterior rinoskopi), fileksible veya rijit endoskopi ile yapılır. Yumuşak damak muayenesini güçleştirirse burundan iki taraflı nelaton sonda yerleştirilerek yumuşak damak hafifçe öne çekilerek net görüntü elde edilir.

Parmakla nazofarenkse tuşe yapılarak mevcut kitlenin çapı ve kıvamı hakkında bilgi edinilir ancak nazofarenks palpasyonu hastayı rahatsız eden bir muayene olduğundan rutin olarak yapılmamaktadır. (9,21).

Radyolojik inceleme

Kronik tonsil hipertrofisinde radyolojik tetkikler rutin kullanılmaz. Genellikle peritonsiller apse veya tümörlerde BT, MR kullanılabilir (9).

Nazofarenksin değerlendirilmesinde konvansiyonel grafi, BT, MR kullanılır. Kafa yan grafisinde yumuşak doku tekniği ile adenoid dokunun volümü hakkında bilgi edinilir. Konvansiyonel grafi küçük adenoid kümesi ve mukus birikintisini ayırt edemez. Bu yüzden sinüslerin durumu da ayrıca görüntülenmelidir. Kafa yan grafisinde tespit edilen palatal yol ve adenoidal-nazofarengal oran (ANO), klinik bulgu ve belirtilerle yakın korelasyon gösterir. Palatal hava yolu, yumuşak damak ile adenoid dokusu arasındaki en kısa mesafenin ölçülmesi ile hesaplanır. Bu teknik kolay olsa da yumuşak damağın hareketlerinden etkileneceği için yanlış değerlendirmelere sebep olabilir (22). ANO hesaplaması zor olsa da daha güvenilirdir. Fujiko'nun tanımladığı ANO, lateral kafa grafisinde adenoid gölgesinin en çıkıntılı

noktasından sfenobasiooksipital sinkondrozdan teğet geçen bir çizgiye dik olarak çizilen mesafenin (adenoidal mesafe), sert damağın arka üst ucundan sfenobaisooksipital sinkondrozun anteroinferior kenarına kadar olan mesafeye (nazofarengeal mesafe) oranı hesaplanarak bulunur (23) (Şekil 6, 7). Bu oran normalde 0,44 olarak hesaplanırken adenoid hiperplazili çocuklarda genelde 0,72dir (24).



Şekil 6 : Adenoid vegetasyonun lateral kafa grafilerinde görünümü.



Şekil 7: Adenoidal ve nazofarengeal mesafe (25).

(N: Nazofarengeal mesafe A: Adenoidal mesafe)

Nazofarenksle ilgili diğer hastalıkların ayırıcı tanısında BT ve MR kullanılmasına rağmen adenoid vegetasyon tanısında rutin olarak kullanılmaz (9).

Bakteriyolojik, serolojik incelemeler

Tonsillerin enfeksiyöz hastalıklarında patojen etkenin tanısı için yayma, kültür, antibiyotik duyarlılık testleri ve bunların yanında antijen ve toksin saptanması, flow sitometri, polimeraz zincir reaksiyonu, hibridizasyon gibi değişik yöntemlere başvurulabilir (9).

Tedavi

Kronik tonsillitlerin kesin tedavisi, endikasyon varsa tonsillektomidir. Ancak akut ataklar sırasında etkenin bakteriyel olduğu düşünülüyorsa antibiyotik tedavisi verilir. İlk tercih edilecek antibiyotik penisilin grubu olmalıdır. Eğer beta laktamaz aktivitesi olan bir etken izole edilirse, amoksisilin-klavulonik asit, ikinci kuşak sefalosporinler, klindamisin tercih edilmelidir (25). Tonsillektomi endikasyonlarında önceleri en sık neden, sık geçirilen enfeksiyonlarken, son zamanlarda antibiyotik kullanımının artmasıyla hava yolu obstrüksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi ön plana çıkmıştır.

Kliniklere göre tonsillektomi endikasyonları değişmekle birlikte genel olarak:

- Aynı yıl içinde 7 atak, ardışık 2 yılda her yıl için 5 atak ya da ardışık 3 yılda her yıl için 3 akut atak geçirilmesi,
- Tonsillite bağlı sık febril konvülsiyonlar,
- Peritonsiller apse,
- Difteri taşııcılığı,
- Solunum ve yemeye engel olacak şekilde tonsil hipertrofisi,
- Obstrüktif uyku apne sendromu olması,
- Tonsilde malignansi şüphesi bulunması durumlarında tonsillektomi önerilmektedir. Bunların dışında görece sık tekrarlayan boğaz ağrısı, ağzı açık uyuma, horlama ve gelişme geriliği gibi nedenler de sayılabilir (26,27).

3.6. BÜYÜME VE GELİŞME

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci göstermesidir (28).

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütesinin artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanmasını ifade eder (28).

Büyüme ve gelişme genetik faktörlerin yanısıra hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme, diğer birçok iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimlerinin yer aldığı karmaşık bir süreç olup, hücre hiperplazisi, hipertrofisi ve hücre ölümünü programlayan apoptosise bağlıdır (29).

Büyümeyi etkileyen faktörler

1.Hormonal Faktörler: Büyümeyi sağlayan başlıca hormon büyüme hormonu ve IGF'lerdir. Bunun dışında ghrelin, tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoidler, leptin ve insülin büyümeyi sağlar (28).

Growth hormonu (GH) ön hipofizden salgılanır. Growth hormonunun salgılanmasını hipotalamustan salınan growth hormonu salgılatan hormon(GHRH) ve somatostatin düzenler (30). Ayrıca ghrelin de ön hipofizden growth hormonunu güçlü bir şekilde stimüle eder. Growth hormon büyümeyi IGF 1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP 3' ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF 1'in ana düzenleyicisi growth hormondur. Beslenme durumu kötü olanlarda IGF 1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF 1 düzeyi üzerine insülin, tiroid hormonu ve kortizolün etkisi de vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları da IGF 1'i artırır (28).

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biridir. Ancak growth hormonu olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. Growth hormonu ve tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde

somatotrop hücrelerde ve growth hormonu salımında azalma olur. Postnatal hipotroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik olur (28).

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken growth hormon ve seks hormonlarıdır. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testesterondan ekstrasglandüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşen estradiol growth hormon salgısını artırır (28).

Androjenler ise doğrudan IGF 1 üretimini uyarır. Seks steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olur. Ergenlikteki büyümenin önemli bir olayı olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır (31). Testesteron doğrudan kas büyümesini sağlar (32).

Aşırı miktarda glukokortikoid hem growth hormonu salınımını somatostatini arttırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde growth hormonu ve IGF 1'in etkisini önleyerek büyümeyi bozar (28).

2.Kronik Hastalıklar:

Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin devamı için önemli koşullardan biri de sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vs) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar (28).

3.Psikolojik Faktörler

Çocukluk döneminde büyüme

Çocukluk dönemi 2 yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönemdir. Bu dönemde büyüme durağandır. Büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönemdir. Yıllık ağırlık artışı 2-2,5 kg'dır. 2-4 yaşlar arasında yılda 7 cm boy uzaması gösteren çocuk 4 yaşından puberte başlayana kadar yılda 5-6 cm uzar (33). Bu

dönemde büyüme çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder (34).

Puberte döneminde büyüme

Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanmasıdır. Bu hızlanmaya paralel olarak GH-IGF aksında değişiklikler olur. GH-IGF 1 ve IGFBP 3 puberte döneminde artar. Ergenlikteki büyümeyi GH ile birlikte seks steroidleri sağlar. Troid hormonunun normal olması da büyüme için gereklidir (28).

Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının %80'ine ulaşmıştır. Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanmasıdır. Pubertenin sonunda her iki cins boyunun %90'ını tamamlar. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-28 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16 erkeklerde yaklaşık 18 yaşında hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kırıldıkların kapanmasıyla büyüme durur. Ergenlik süresince kızlar toplam yaklaşık 16 kg, erkekler ise 20 kg alırlar (35).

Büyümenin değerlendirilmesi

Çocukta sağlık durumunu bozan birçok neden büyüme ve gelişme sürecini etkiler. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır;

- a) Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı
- b) Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- c) Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- d) Vücut bölümlerinin birbirine oranı (28).

3.7. GHRELİN

Ghrelın growth hormon salınımını stimüle eden peptid yapıda bir hormondur (1,2). Ghrelın'ın enerji metabolizması, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğu düşünölmektedir. Ghrelın ve GH sekretuar reseptörü, santral ve periferik organlarda hipotalamus, hipofiz, kalp, mide, bağırsak, böbrek, testis ve overlerde bulunur (3-7).

Ghrelın esas olarak mideden izole edilmiştir. Mide üzerinde birçok farklı tipte endokrin hücre bulunmaktadır. Mide de bulunan kromogranin A-immünoreaktif endokrin hücrelerin aşağı yukarı % 20' sinde ghrelın mRNA gösterilmiştir (36,37). Ghrelın, midenin fundusunda asit sekresyonu yapan oksijenik hücrelerinde bulunmasına rağmen, pilor bölgesinde gösterilememiştir. Ghrelın ağırlıklı olarak midede bulunmasına rağmen küçük bir miktarda intestinal sistemde de gösterilmiştir (7). Ratlarda yapılan bir çalışmada midenin asit salgılayan bölgesinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra dolaşımdaki ghrelın sekresyonunun % 80 azaldığı gösterilmiştir(37). Aynı şekilde insan çalışmalarında da gastrektomi sonucu benzer azalma izlenmiştir (38). Gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri, gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilitenin artırılması şeklindedir (39). Yapılan bazı çalışmalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında ghrelın seviyelerinde azalma bulunmuştur (40,41). Ayrıca ghrelın gastrointestinal sistemin bazı nöroendokrin tümörlerinden de izole edilmiştir (42,43). En son bildirilen bir olguda metastatik pankreas karsinomlu bir hastada dolaşımda 50 kat fazla ghrelın seviyeleri tespit edilmiştir (44).

Daha önce yapılan çalışmalarda büyüme hormonunun kalp üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (45). İyodize edilmiş ghrelın, kalp, aorta, periferik arterler ve venlerde gösterilmiş olup vazodilatör etki gösterir (46,47). Peptid yapılı büyüme hormonu uyarıcıları ve ghrelının akut olarak verilmesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artmasına neden olur(48-50). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, ghrelın verilmesi sonucu,

ortalama kan basıncı, kardiyak indeks ve atım volümü artmıştır (51). Ayrıca ghrelinin kronik kalp yetersizliğinde de kardiyak fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir (52,53).

Ghrelin, kemikler üzerine muhtemel büyüme hormonu üzerinden etki eder (7). Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu uyarıcılarının kemikler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (54). Gastrektomi uygulanan birkaç seride gastrektomi sonrası yaygın osteoporoz geliştiği görülmüştür. Mide fundus kısmının kaybı ile dolaşımdaki ghrelin seviyeleri ve kemik kaybının şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (55).

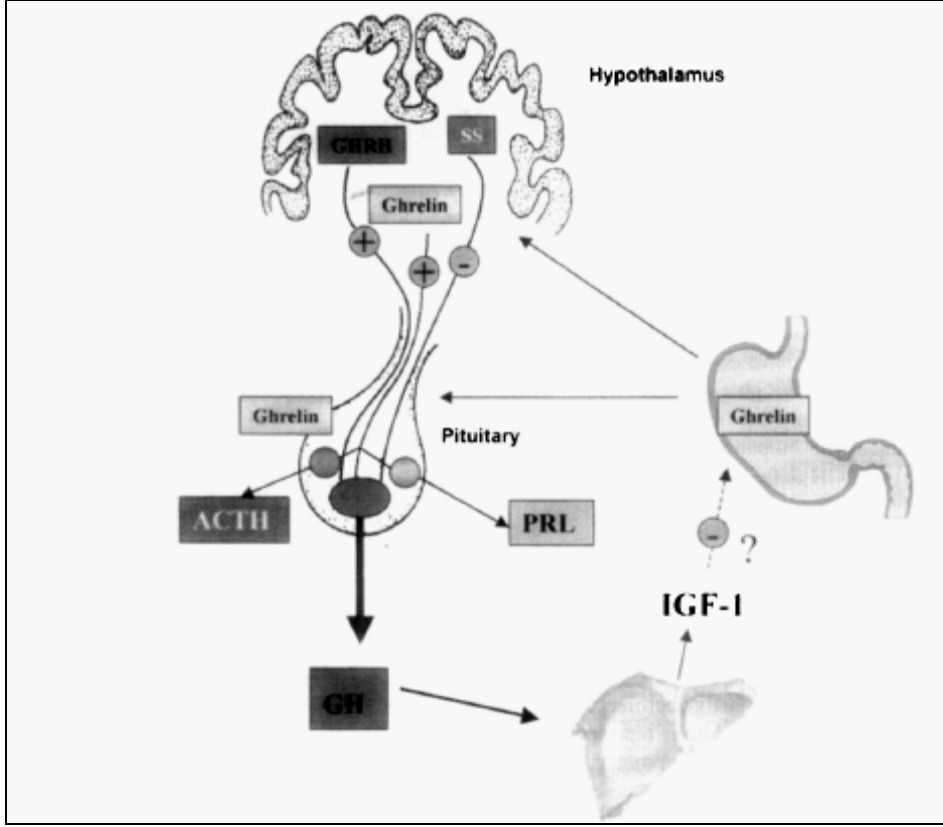
Ghrelin, insülin salınımı üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmada ghrelin verilmesinin insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir (7). Ratlarda intravenöz ghrelin enjeksiyonu β - hücrelerinin sitozolünde serbest kalsiyumu artırarak insülin salınımına neden olur (56). Ghrelin ayrıca glukoz üzerine doğrudan etki eder. İntravenöz ghrelin verilmesi, hem normal hem de obez insanlarda kan glukoz seviyelerini yükseltir (57,58).

Kronik ghrelin verilmesi, kemirgenlerde vücut yağ oranını artırır. Hayvanlara ghrelin verilmesi ile vücut ağırlığı etkilenmezken yağ dokusunun arttığı gösterilmiştir (59-61).

Ghrelin veya GH uyarıcılarının verilmesi ACTH ve prolaktin seviyelerinde önemli oranda yükselmeye neden olur (62,63). Ghrelin ayrıca ACTH' ın güçlü bir şekilde uyarılmasıyla aldosteron seviyelerinde artışa da neden olur (62).

Ghrelin, hücre proliferasyonu üzerine olan etkisi biraz çelişkilidir. Tiroid ve solunum yolu hücreleri üzerine antiproliferatif etki gösterir (64-66). Prostat, karaciğer, adrenal, pankreatik, kardiyak, yağ ve hipofiz hücrelerde proliferatif etki gösterir (7).

Ghrelin, yetişkinlerde ağırlıklı olarak mide ve ince bağırsaktan, intrauterin hayatta ise plasentadan sekrete edilerek kan yolu ile hedef dokulara ulaştırılır. Bu periferik sinyal iletimi muhtemelen akut ve kronik enerji balansının değişikliklerine cevap olarak çalışır. Ancak ghrelin'in bu klasik endokrin rolünün yanında intestinal traktta lokal parakrin etkisi de bulunmaktadır (67) (Şekil 8).



Şekil 8- Ghrelin salınımı ve etki mekanizması (2).

Ghrelin'in, oroksijenik hormon sirkülasyonunda (ki bu hormon yemek öncesinde artar yemekten sonra düşer) sadece başlangıçta rolü vardır. Yemeklerden sonra ghrelin miktarının düşmesinde, insülin ve leptin önemlidir (67). Ghrelin ile kilo arasında negatif bir ilişki vardır (68,69). Anoreksiya nervoza, kansere bağlı anoreksiya veya kardiyak hastalık sonrası ghrelin seviyesi artar (7). Obez insanlarda ghrelin seviyeleri normal olanlardan daha düşük bulunur ve kilo kaybı ile ghrelin seviyeleri yükselir (68-70). Sonuç olarak ghrelin, iştah, yağ depolanması ve glukoneogenezi artırarak anabolik etki gösterir (7). Ghrelin'in etkileri özet olarak Tablo 1'de verilmiştir (7).

Tablo 1. Ghrelin'in etkileri

- GH salınımı ↑
- ACTH ve kortizol salınımı ↑
- Prolaktin salınımı ↑
- İştah ↑
- Karbonhidrat metabolizması ↑↓
- Gastrik motilite ↑
- İmmunite ↑
- Uyku ↑
- Kalp inotropisi ↑
- Vazodilatasyon ↑
- Proliferasyon ↑
- Otonom sinir sistemi aktivitesi ↑
- Termoregülasyon ↑

Ghrelin düzeyi yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyete göre farklılık göstermezken bazı çalışmalarda kadınlarda daha fazla bulunmuştur (71,72). Çocuklarda yapılan çalışmalarda yine ghrelin düzeyleri kız çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2) (73).

Tablo 2. Ghrelin normal düzeyleri (73)

	Erkek	Kız
Ghrelin (fmol/ml)	133,2 (69,4-394,5)	189,6 (113,7-389,4)

4. MATERYAL ve METOD

4.1. MATERYAL

4.1.1. Vakaların oluşturulması ve gruplama

Bu çalışmaya, Mayıs 2005 ve Eylül 2005 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı servisine opere edilmek üzere yatırılan 27 çocuk dahil edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların sınıflandırılması lateral radyografi, palpasyon veya endoskopik muayene ile yapıldı. Kronik tonsil hipertrofi çocuklardan Brodsky sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 olan hastalar, adenoid vegetasyonu çocuklardan ANO hesaplamasına göre 0,70'in üzerindeki çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Olguların 18'ini adenoid vejetasyonlu, 9'unu kronik tonsil hipertrofi çocuklar oluşturmaktaydı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak çalışmaya başlandı. Hastaların ailelerine yapılacak olan çalışma ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra onay veren olgular çalışmaya dahil edildi. Bilinen metabolik veya sistemik hastalığı olanlar, 3 yaşından küçük ve 16 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızdaki hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyattan 3 ay sonrası dönemlerde boy ve kilo bilgileri kaydedildi.

4.1.2. Analiz örneklerinin alınması ve saklanması

Hastalardan 8 saat aç olması koşuluyla ameliyat öncesi ve ameliyattan 3 ay sonra olmak üzere 2 kez kan örneği alındı. Kan hacminin mililitresi başına 1.25 mg EDTA-2Na ve 500 ünite aprotinin bulunan tüplere 5 ml kan alındı. Soğuk zincire dikkat edilerek +4 °C'de 15 dakika süreyle 1500 x g devirde plazma örnekleri ayrıldı. Her bir kişiye ait plazma örnekleri ayrı ayrı plastik kapaklı tüplere transfer edilip etiketlendi. Tüm plastik tüpler – 80 °C derecede analiz zamanına kadar saklandı.

4.2. METOD

4.2.1. Ghrelin ölçümü

Ghrelin, Enzim İmmünoassay (LINCO) yöntemi ile ölçüldü. Kısaca, standart veya örneklerinden 50ml/well, 150ml/well örnek tamponuna eklendi. Levha (kaplar) oda ısısında 2 saat bekledikten sonra, 3 kez 3ml/well tampon ile yıkandı. 200ml/well HRP emdirilmiş antikor eklendi. Kaplar oda ısısında 1 saat bekledikten sonra 4 kez 300ml/well örnek tamponu ile yıkandı. Daha sonra 200ml/well substrat eklenerek 30 dakika oda ısısında bekletildi. Reaksiyon 0,5M sülfirik asit (50ml/well) ile sonlandırıldıktan sonra 450nm' de 20 dakikada alındı ve sonuçlar ölçüldü. Ghrelin için en düşük tespit edilebilir konsantrasyon 12,5 fmol/ml idi. Tüm ölçümler 2 kez yapıldı.

4.2.2. İstatistik Analiz

Verilerin istatistik analizi için SPSS 11 istatistik programı kullanıldı. Operasyon öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması için nonparametrik Wilcoxon signed ranks testi (Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi) kullanıldı ve sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ayrıca ghrelin ve ağırlık arasında korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi uygulandı.

5. BULGULAR

Yirmi yedi hastanın 17'si (% 63) erkek, 10'u (%37) kız olup yaş dağılımı 3-16 (yaş ortalaması $6,9\pm 3,5$) idi (Tablo 3). Hastaların 18'i (% 67) adenoid vegetasyon, 9'u (% 33) kronik tonsil hipertrofisi nedeniyle ameliyat edildi (Tablo 4). Brodsky sınıflandırmasına göre kronik tonsil hipertrofisi nedeniyle opere edilen hastaların 3'ü evre 3, 6'sı evre 4 idi (Tablo 5).

Tablo 3. Cinsiyet dağılımı

	Sayı	Yüzde
Kız	10	% 37
Erkek	17	% 63

Tablo 4. Çalışmaya alınan tüm hastaların dağılımı

	Sayı	Yüzde
Kronik tonsil hipertrofisi	9	% 33
Adenoid vegetasyon	18	% 67

Tablo 5. Brodsky sınıflandırmasına göre kronik tonsil hipertrofi hastaların dağılımı

	Evre 3	Evre 4
Hasta sayısı	4	5

Yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde uyguladığımız adenotonsillektomi operasyonu, ghrelin'in operasyon öncesi düzeylerine göre, istatistiksel olarak belirgin azalmaya ($p<0.000$) neden oldu. Buna zıt olarak ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) düzeylerinde ise artışa neden olduğu gözlemlendi ($p<0.000$) (Tablo 6-8).

Ghrelin ile ağırlık arasında operasyon öncesi zayıf bir negatif korelasyon ($r = - 0.29$) gözlenirken operasyondan 3 ay sonra bu negatif korelasyon daha da belirginleşti ($r = 0.45$, ($p<0.05$). Ghrelin ile ağırlık arasındaki bu korelasyon, ghrelin farkları ve ağırlık farkları arasındaki korelasyonla da ($r = 0.85$)S, ($p<0.01$) desteklendi (Tablo 9) (Şekil 8).

Ghrelin, ağırlık ve VKİ açısından, kız-erkek arasında herhangi bir fark görülmezken yine adenoidektomi ve tonsillektomi olan hastalar arasında da bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 10,11).

Tablo 6. Operasyon öncesi/sonrası ghrelin

	Operasyon öncesi ghrelin	Operasyon sonrası ghrelin	Fark ghrelin
1	107,00	71,40	-35,60
2	94,40	72,66	-21,74
3	142,20	114,55	-27,65
4	336,84	117,88	-218,96
5	214,08	81,82	-132,26
6	292,40	103,70	-188,70
7	73,40	70,58	-2,82
8	157,20	117,88	-39,32
9	53,20	49,61	-3,59
10	373,68	226,68	-1,47
11	235,76	222,06	-13,70
12	155,00	67,52	-87,48
13	257,54	114,40	-143,14
14	214,08	114,55	-99,53
15	168,42	128,77	-39,65
16	56,60	51,90	-4,70
17	206,52	71,43	-135,09
18	155,00	50,02	-104,98
19	222,06	107,04	-115,02
20	73,40	70,58	-2,82
21	157,20	117,88	-39,32
22	214,08	114,55	-99,53
23	336,84	117,88	-218,96
24	53,20	49,61	-3,59
25	56,60	51,90	-4,70
26	257,54	222,06	-35,48
27	155,00	50,02	-104,80

Tablo 7. Operasyon öncesi/sonrası kilo

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	Fark
	kilo	kilo	Kilo
1	53,0	54,0	+1,00
2	52,5	53,0	+0,50
3	20,5	21,0	+0,50
4	8,5	9,0	+0,50
5	20,0	22,0	+2,00
6	49,0	51,0	+2,00
7	20,0	20,0	0,00
8	9,5	10,0	+0,50
9	15,0	15,0	0,00
10	11,0	11,5	+0,50
11	14,0	14,5	+0,50
12	25,0	25,5	+0,50
13	19,0	21,0	+2,00
14	20,0	21,0	+1,00
15	14,0	15,0	+1,00
16	16,0	16,0	0,00
17	26,0	27,5	+1,50
18	21,0	22,0	+1,00
19	12,0	13,5	+1,50
20	20,0	20,0	0,00
21	13,0	13,5	+0,50
22	12,0	13,0	+1,00
23	45,0	47,0	+2,00
24	26,0	26,0	0,00
25	13,0	13,0	0,00
26	13,0	13,5	+0,50
27	25,0	26,0	+1,00

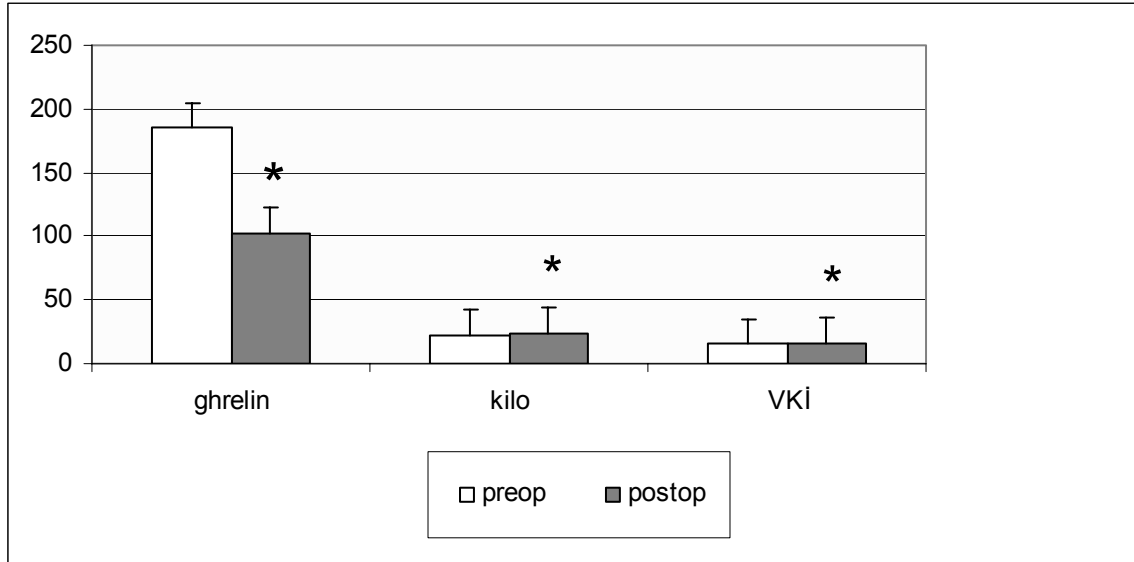
Tablo 8. Operasyon öncesi/sonrası vücut kitle indeksi

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	Fark
	vki	vki	Vki
1	21,50	21,77	+0,27
2	21,85	22,06	+0,21
3	13,77	13,66	-0,12
4	11,76	12,46	+0,69
5	16,99	18,35	+1,36
6	20,13	20,69	+0,56
7	18,85	18,49	-0,36
8	12,70	13,21	+0,52
9	13,87	13,87	0,00
10	7,77	7,99	+0,22
11	15,84	16,41	+0,57
12	17,95	17,86	-0,10
13	17,23	18,34	+1,11
14	14,12	14,46	+0,34
15	15,03	16,11	+1,07
16	15,08	15,08	0,00
17	14,27	14,87	+0,60
18	14,11	14,54	+0,43
19	11,31	12,24	+0,93
20	15,39	15,12	-0,27
21	12,74	12,98	+0,23
22	13,30	14,40	+1,11
23	19,48	19,82	+0,34
24	13,85	13,65	-0,20
25	15,03	14,87	-0,16
26	12,25	12,60	+0,35
27	17,95	18,36	+0,41

Tablo 9. Operasyon öncesi/sonrası ghrelin, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması

	Preoperatif	Postoperatif	z	P
	n = 27	n = 27		
Ghrelin (fmol/ml)	178,49 ± 92,58	101,81 ± 51,50	-4.54	0,000
Ağırlık (kg)	21.96 ± 12.92	22.76 ± 13.18	-4.07	0.000
VKİ (kg/m ²)	15.34 ± 3.27	15.71 ± 3.26	-3.53	0.000

Şekil 8. Preoperatif ve postoperatif ghrelin, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması



Tablo 10. Kız/Erkek arasındaki ghrelin, kilo ve vücut kitle indeks sonuçlarının karşılaştırması

	Kız	Erkek	p
Gh farkı ^a	75±78	68±63	0.79
Kilo farkı ^a	0.77±0.78	0.81±0.60	0.88
VKİ farkı ^a	0.22±0.41	0.47±0.47	0.17

Gh: ghrelin, VKİ: vücut kitle indeksi, Fark^a: operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra ($p>0.05$, anlamlı değil)

Tablo 11. Adenoidektomi/Tonsillektomi operasyonu olan hastaların operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonraki ghrelin, kilo ve vücut kitle indeks sonuçlarının karşılaştırması

	Adenoidektomi	Tonsillektomi	p
Gh farkı ^a	65±75	83±54	0.52
Kilo farkı ^a	0.72±0.62	0.94±0.26	0.42
VKİ farkı ^a	0.29±0.39	0.54±0.56	0.18

Gh: ghrelin, VKİ: vücut kitle indeksi, Fark^a: operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra ($p>0.05$, anlamlı değil)

6. TARTIŞMA

Adenotonsil hipertrofisi, adolesan öncesi ve adolesan çocuklarda sık görülen bir durumdur. Çocuklarda büyüyen adenoid dokusu ağzı açık uyuma, horlama, geceleri sık uyanma, büyüme-gelişme geriliği, sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve maksillofasial gelişmede anomalilere neden olur (21).

Büyüyen adenotonsil özellikle hastanın yatar durumda bulunduğu uyku sırasında nasofarengeal hava yolunu tıkayabilir. Oral ve nasofarengeal hava yolunun belirgin biçimde ve uzun süre blokajının ardından alveolar hipotansiyon gelişebilir ve pulmoner arter hipertansiyonu, kor pulmonale ve hiperkapniye neden olabilir. Adenoid hipertrofisi ile birlikte; ağzı açık uyuma-horlama, büyüme ve gelişmede gerilik, yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu, yüz ve çene gelişiminde bozukluk olması başka sebeplerle açıklanamayan kor pulmonale durumlarında cerrahi müdahaleyi gerektirir (21).

Adenotonsil hipertrofisi, çocuklarda kronik üst solunum yolu obstrüksiyonunun en sık nedenidir (74). Ameliyat öncesi ve sonrası büyüme ve gelişmedeki bu farkı açıklamaya çalışan bazı hipotezler mevcuttur. Bunlar, iştah azalması ve yutma güçlüğüne bağlı düşük kalori alımı, nokturnal hipoksemi, nokturnal respiratuvar asidoz, anormal nokturnal GH sekresyonu ve bozulmuş GH aktivasyonu olabilir. Ayrıca, nefes alma sırasında artmış olan iş yükü de fazladan enerji kaybına neden olarak büyüme gelişmeyi olumsuz yönde etkiler (75). GH' un anabolik ve büyümeyi hızlandırıcı etkileri doğum sonrası vücut gelişiminde IGF1 aracılığı ile gerçekleşir (76,77). IGF1 temel olarak karaciğer ve periferik dokulardan salınır ve serum IGF1 seviyesinin ölçümü teorik olarak GH eksikliğini belirlemek için kullanılabilir. Ancak; yaş, pubertal ve beslenme durumu sonuçlar değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır (76-78). Dolaşımdaki IGF1 ve IGFB-3 seviyeleri, GH salgılanmasındaki fizyolojik değişikliklerle uyumludur ve diurnal GH salgılanması ile aralarında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle IGF1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ortalama günlük GH miktarını yansıtır (79).

Ancak adenotonsillektomi öncesi ve sonrası büyüme gelişmeyi gösteren IGF1 ve IGFBP-3 gibi parametreleri araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Adenotonsiller hipertrofi ile ilişkili GH eksikliğinin prevalansı daha önceki çalışmalarda % 1-46 arasında belirtilmiş olmasına rağmen Selimoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada % 10.34 olarak bulunmuştur (75).

Adenotonsil hipertrofisi, gelişme dönemindeki çocuklarda boy uzaması ve kilo alımında geri kalmaya neden olur (80,81). Bu çocuklarda adenotonsillektomi sonrası büyümede artma izlenir (75). Stradling ve arkadaşları, adenotonsil hipertrofili çocuklarda ameliyat sonrası 6. ayda boy SSD değerlerinde, ameliyat öncesi değerlere göre önemli bir artış gözlemlemişlerdir (82). Buna rağmen Bar ve arkadaşları adenotonsil hipertrofili çocuklarda ameliyat sonrası 18. ayda boy standart sapma değerinde önemli bir artış izlemediler (81). Stradling ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada yıllık büyüme hızını 7.5 cm olarak ölçerken adenotonsillektomi yapılanlarda 9.7 cm olarak ölçmüşlerdir (82). Ersoy ve arkadaşları adenotonsil hipertrofili çocuklarda büyüme gelişme üzerine yapmış oldukları çalışmada, çok fazla anlamlı olmasa da, bu çocukların aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan daha kısa olduklarını bulmuşlardır. Ancak ameliyat sonrası birinci yılda daha belirgin olmak üzere hasta çocukların boy oranı sağlıklı çocuklar seviyesine ulaşmış, hatta çok az miktarda sağlıklı çocukları geçmiştir. Bunun nedeni ameliyat sonrası adenotonsil hipertrofisi bulunan çocuklarda boy artış hızının çok önemli oranda artmasıdır (83). Selimoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adenotonsil hipertrofisi bulunan puberte öncesi çocuklarda, adenotonsillektomi öncesi ve sonrası büyüme, enerji ve protein alımı, serum IGF1 ve IGFBP-3 seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmaya yaşları 4-12 arasında değişen, 18 erkek, 11 kız toplam 29 hasta ve 20 sağlıklı çocuk dahil etmişlerdir. Boy standart sapma değerleri, sağlıklı çocuklarda ameliyat öncesi, adenotonsil hipertrofili çocuklardan yüksek iken ameliyat sonrası önemli bir fark izlenmemiştir (75).

Kilo çocuklarda beslenmeyi gösteren önemli bir belirteçtir (84). Adenotonsil hipertofisi bulunan çocuklarda ameliyat sonrası kilo alımı artmış ve bu çocuklar aynı yaştaki sağlıklı çocukların kilosuna ulaşmışlardır. Bu durumun nedeni adenotonsil hipertrofili çocuklarda ameliyat sonrası yutma güçlüğü ve iştahsızlığın ortadan kalkması sonucu yiyecek alımının artması olabileceği gibi kalori alımında anlamlı bir artış olmaksızın adenotonsil hipertrofili çocuklarda uyku sırasındaki artmış nefes alma işinin azalması da olabilir. Ersoy ve arkadaşları yaşları 3-12 arası gece horlaması, apne, zor nefes alma, gibi obstrüktif semptomları olan kronik tekrarlayan adenotonsil hipertrofili çocuklarda yapmış oldukları çalışmada ameliyat sonrası özellikle 6. ayda belirgin olmak üzere hasta çocuklarda kilo alımı tespit etmişlerdir (83). Marcus ve arkadaşları ise 14 prepubertal obstrüktif uyku apne sendromu olan çocukta ameliyat sonrası kalori alımında artış olmaksızın kilo alımı bulmuşlardır (85). Buna karşılık Selimoğlu ve arkadaşlarının adenotonsil hipertrofili çocuklarda yapmış oldukları çalışmada ameliyat sonrası; kalori alımı, boy ve kilo değerleri, IGF 1 seviyeleri artmıştır. Bar ve arkadaşları buna benzer bir hasta grubunda yapmış oldukları bir çalışmada ise ameliyat sonrası, hastaların IGF 1 ve kilo alımı artarken, boy ve IGFBP-3 düzeylerinde değişiklik olmamıştır (75). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada ameliyat sonrası 3. ayda adenotonsil hipertrofili hastalarımızda anlamlı bir kilo alımı tespit ettik.

Vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve kilo arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir (87). Nieminen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ameliyat sonrası hastalarda VKİ anlamlı oranda artmıştır (75). Ersoy ve arkadaşlarının çalışmasında ise VKİ' deki anlamlı artış ancak 6. ayda görülmüştür (83). Biz ise ameliyat sonrası 3. ayda VKİ' de istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulduk.

İlk defa 1977 yılında Bowers ve arkadaşları, invitro ortamda spesifik büyüme hormonu serbestleştirici, sentetik peptid analoglarının varlığını bildirmişlerdir (67). Bundan yaklaşık

olarak 20 yıl sonra Howard ve Pong 1996 yılında, anterior hipofizdeki endojen reseptörler üzerine fizyolojik ilgisi olan peptid yapılı bir hormon olan ghrelini tanımlamışlardır (88).

Ghrelini, 28 aminoasit olarak mideden salgılanır. Aktif formu, büyüme hormonu serbestleştirici reseptör (GHS-R) tip 1a üzerinde güçlü bir aktivite gösterir. Asıl aktif parçasını, gly-ser-ser-p segmentleri oluşturur. Ghrelinin primer hedefi hipotalamustaki arcuate nükleus olmasına rağmen, hipofizden de lokal olarak sentezlenip, GH salınımı üzerine otokrin ve parakrin etki yapabilir (2-6).

Ghrelini, temel olarak; yiyecek alımı, enerji balansı ve büyüme üzerine etki eder. Buna ilave olarak, ghrelini stimülasyonu sonucu artan büyüme hormonu, yağ kullanımını azaltıp yağ dokusu oluşumuna katkıda bulunur (1). Son çalışmalar göstermiştir ki, insanlarda intravenöz ghrelini verilmesi, laktotropik ve kortikotropik etki gösterir. Yine intravenöz ghrelini infüzyonunun aldosteron ve kortizolü artırdığı gösterilmiştir (89-91). Buna rağmen ghrelinin subkutan yolla verilmesi, doz bağımlı olarak sadece büyüme hormonu sentezini artırmış diğer hormonları etkilememiştir (92).

GH' un hipofizden salınımı, hipotalamustan kaynaklanan GH serbestleştirici hormon ve somatostatinin kontrolü altındadır. Somatostatin, GH salınımını inhibe ederken, GHS-R aktive eder. Serum ghrelini konsantrasyonu sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, somatostatin verilmesi sonucu azaltılmıştır. Bunlara ilave olarak yapılan birkaç çalışmada ise, ghrelini büyüme hormonu cevabı, somatostatin tarafından en azından kısmen inhibe edilmiştir (2). Cortistatin, doğal bir somatostatin homologu peptid olarak insanlarda ghrelini sekresyonunu inhibe edebilir (93). Açlık sırasında serum ghrelini konsantrasyonundaki değişiklikler GH seviyesindeki değişikliklere benzerdir. Bu nedenle, açlık sırasında GH sekresyonu için ghrelini önemli bir faktördür. Ancak insanlarda ghrelini eksikliği, GH eksikliğinin major nedenlerinden biri olarak görülmez (94).

Ghrelin, intrauterin hayatta, ağırlıklı olarak plasentadaki sitotrofoblastlardan ve bazı sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve intrauterin 3. haftadan itibaren ghrelin düzeyi tespit edilebilir (67).

Adenotonsiller hastalık, immün hücreleri aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. İmmün hücrelerden salınan bu sitokinler, santral sinir sistemini etkileyerek gıda alımı ve enerji balansı üzerine negatif etki yapabilir. İnflamatuvar sitokinlerin regülasyonu hastalık seyrinde önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Ghrelinin immün cevaptaki fonksiyonel yeri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda IL-1B, IL-6 ve TNF α gibi anorektik proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca GHS-R salınımını artırarak T lenfositlerinde leptin tarafından uyarılan sitokin salınımını da inhibisyona uğratar (3-6). Ameliyat sonrası inflamasyonun azalması, anorektik sitokinleri azaltarak büyüme gelişmeyi artırıcı yönde etki yapabilir. Bu da inflamasyona yanıt olarak yükselen ghrelin düzeylerinin ameliyat sonrası azalmasını açıklayan nedenlerden birisi olarak düşünülebilir.

Ghrelin serum seviyesi açlıkta yükselip, yemekten sonra ise düşer. Bu bilgi göstermiştir ki, serum ghrelin seviyesi açlıkta ve GH' un yükseldiği, gestasyon ve erken ekstrauterin yaşam gibi diğer durumlarda önemli bir rol oynar. Ayrıca insülin, insülin benzeri faktör (IGF 1) ve onların bağlandıkları peptidler (IGFBPs) fetal hayatta GH salınımında önemli bir rol oynar. Bu faktörler ekstrauterin yaşamda GH değerlerinin belirlenmesi ve nutrisyonel bozuklukların tespiti için faydalı birer belirteçtir (95,96). Ghrelin ve insülin seviyeleri arasında açlıkta ve hafif kahvaltı sonrası korelasyon bulunamamıştır. Çocuklarda ghrelin seviyesi ve IGF1 seviyesi arasında ise negatif bir ilişki tespit edilmiş fakat bu durum GH ile ilişkili bulunmamıştır (3). Ghrelin'in postnatal dönemdeki önemli metabolik etkileri bilinmekle birlikte yenidoğanlarda kord plazma ghrelin seviyeleri ile ilgili bilgiler henüz çok yeni ve birkaç tanedir. Buna göre ghrelin antropometrik ölçüler, büyüme ve beslenme

bozuklukları arasında ilişki vardır. Ghrelin'in fetüsten puberteye kadar büyüme üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kord plazma ghrelin seviyeleri term ve preterm yenidoğanda antropometrik ölçüler insülin, leptin ve IGF1 seviyeleri araştırılmış ve bazı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre erkek ve kız yenidoğanda ghrelin seviyeleri ile cinsiyet arasında fark bulunmazken, Tanner sınıflandırmasında birden beşe doğru ghrelin seviyeleri progresif olarak azalmıştır. Regresyon analizi yapıldığında yaş ve ghrelin seviyeleri arasında ve Tanner evreleri ve ghrelin seviyeleri arasında her ikisinde de negatif korelasyon bulunmuştur. Term infantlarda ghrelin seviyeleri düşük doğum ağırlıklı çocuklarda (DDA), yüksek doğum ağırlıklı çocuklara (YDA) göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Çocukluk çağı ve adolesanda VKİ ile ghrelin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuş olup ghrelin seviyeleri VKİ düşük olalarda en yüksek bulunmuştur (73,97). Biz de çalışmamızda ghrelin seviyesi ile VKİ arasında negatif bir korelasyon bulduk.

Açlık plazma ghrelin seviyeleri ve metabolik parametreler arasındaki ilişki 28 erkek 22 kız toplam 50 Koreli çocuk üzerinde araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucu plazma açlık ghrelin konsantrasyonu ile kilo, VKİ , yağ oranı, bel çevresi ve kalça çevresi arasında her iki cinsten de negatif korelasyon tespit edilmiştir (98). Açlık plazma ghrelin seviyeleri erkeklerde trigliseritlerle negatif, yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç erkeklerde yüksek plazma ghrelin seviyesinin metabolik parametreler üzerine olumlu etkiler yaptığını gösterir ve bu etkide cinsiyet ayrımı vardır. Diğer çalışmalarda plazma ghrelin ve yaş arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen cinsler arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmadaki sonuçlarda cinsiyet açısından fark bulunmasının nedeni seks hormonları olabilir (98). Soriano-Guillen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetal yaşamda ve çocukluk çağında normal plazma ghrelin konsantrasyonlarını göstermişlerdir. Onlar ghrelin seviyelerinin gelişim çağında değişiklik gösterdiğini ve antropometrik ölçümlerle negatif ilişkili olduğunu buldular. Aynı grup ayrıca obez ve anoreksia nervozalı çocuklardaki ghrelin

düzeyini değerlendirdi. Obez çocuklarda ghrelin seviyesinin düşük olduğunu gözlemlədiler. Bu çocuklara müdahale edildikten sonra ghrelin seviyesi bir miktar artmasına rağmen normal düzeye hiçbir zaman ulaşamadı. Anoreksia nervozalı çocuklarda ise ghrelin seviyesi normal çocuklara göre yüksek bulundu. Bu çocuklar tedavi edilip VKİ'leri % 25 artırıldığında ghrelin seviyesinin normale döndüğü gözlemlendi. Bunun sonucunda plazma ghrelininin nutrisyonel durumu gösteren önemli bir marker olduğu ortaya çıkmıştır (99). Yapılan bir çalışmada yetişkinlerde sabah kahvaltısı sonrası yiyecek alımı ghrelin sekresyonunu baskılamasına rağmen prepubertal çocuklarda bu etki gözlenmemiştir (4,5). Ayrıca çocuklarda ghrelin ve insülin seviyeleri arasındaki alışlagelmiş negatif ilişki kahvaltı öncesi ve sonrasında gözlenmemiştir. Ghrelin sekresyonu açlıkta ve enerji kısıtlılığı olunca artar iken yiyecek alımı ve aşırı beslenme ile azalır. Glikoz verilince de yani hiperglisemi durumunda ghrelin sekresyonu olumsuz yönde etkilenir. Bütün bu verilerin ışığında görülmüştür ki ghrelin çocukluk çağında anabolik bir hormon olarak oldukça önemli bir rol oynar. Yetişkinlerdekinin aksine çocuklarda yiyecek alımının ghrelin seviyesi üzerinde yeterli inhibitör etki göstermemesinin nedeni çocuğun anabolik amaç ve büyüme için ghrelin sistemi tarafından yönlendirilmesi olabilir (4,5).

Sonuç olarak; ghrelin henüz yeni keşfedilmiş bir hormon olmasına rağmen şu ana kadar yapılan çalışmalarda büyüme-gelişme dönemindeki çocuklarda dikkat çekici bir rol oynadığı ortaya konulmuştur. Özellikle adenotonsil hipertrofisi gibi hipoksiye neden olan durumlarda, ghrelin hormon düzeyleri etkilenecek büyüme-gelişmenin takibinde yol gösterici olabilir. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada adenotonsil hipertrofisi nedeni ile ameliyat olan çocuklarda ameliyat sonrası boy, kilo, ve VKİ 'nin anlamlı oranda arttığını gözlemledik. Buna ilave olarak ameliyat sonrası kilosu artan çocuklarda kilo ile plazma ghrelin seviyesi arasında negatif bir ilişki tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu olup, büyüme gelişmenin takibinde plazma ghrelin düzeyinin kullanımı için yol gösterici olabilir. Bizim

Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma özelliği taşımakta olup daha sonra yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir.Takipteki aksamalardan dolayı hasta sayısının kısıtlı olması çalışmanın istatiksel değerini azaltmıştır. Daha geniş hasta grupları ile daha farklı hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇLAR

1. Adenotonsillektomi operasyonu, ghrelin düzeylerinde istatistiksel olarak belirgin azalmaya neden oldu. Operasyon öncesi ghrelin $178,49 \pm 92,58$ fmol/ml iken operasyon sonrası $101,81 \pm 51,50$ fmol/ml olarak ölçüldü.
2. Adenotonsillektomi operasyonu, ağırlık üzerinde istatistiksel olarak belirgin artmaya neden oldu. Operasyon öncesi ağırlık $21,96 \pm 12,92$ kg iken operasyon sonrası $22,76 \pm 13,18$ kg olarak ölçüldü.
3. Adenotonsillektomi operasyonu, VKİ düzeylerinde istatistiksel olarak belirgin artmaya neden oldu. Operasyon öncesi VKİ $15,34 \pm 3,27$ kg/m² iken operasyon sonrası $15,71 \pm 3,26$ kg/m² olarak ölçüldü.
4. Adenotonsil hipertrofi çocuklarda büyüme-gelişme ameliyat sonrası dönemde hızla arttı.
5. Ghrelin düzeyi, hasta çocuklarda tedavi ile iyileşme sağlandıktan sonra azaldı.
6. Ghrelin düzeyi ile kilo ve VKİ arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konuldu.
7. Ghrelin düzeyi açısından , her iki cinsten operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra herhangi bir fark görülmedi. Kızlarda operasyondan 3 ay sonra ghrelin 75 ± 78 fmol/ml azalırken, erkeklerde 68 ± 63 fmol/ml azaldı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
8. Ağırlık açısından her iki cinsten operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra herhangi bir fark görülmedi. Kızlarda operasyondan 3 ay sonra ağırlık $0,77 \pm 0,78$ kg artarken , erkeklerde $0,81 \pm 0,60$ kg artmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
9. VKİ açısından her iki cinsten operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra herhangi bir fark görülmedi. Kızlarda operasyondan 3 ay sonra VKİ $0,22 \pm 0,41$ kg/m² artarken, erkeklerde $0,47 \pm 0,47$ kg/m² artmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

10. Ghrelin düzeyi açısından, adenoidektomi ve tonsillektomi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Adenoidektomi olanlarda ghrelin 65 ± 75 fmol/ml azalırken, tonsillektomi olanlarda 83 ± 54 fmol/ml azaldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

11. Ağırlık açısından, adenoidektomi ve tonsillektomi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Adenoidektomi olanlarda ağırlık $072\pm0,62$ kg artarken, tonsillektomi olanlarda $0,94\pm0,26$ arttı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

12. VKİ açısından adenoidektomi ve tonsillektomi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Adenoidektomi olanlarda VKİ $0,29\pm0,39$ kg/m² artarken, tonsillektomi olanlarda $0,54\pm0,56$ kg/m² arttı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

8. ÖZET

Bu çalışmada, adenotonsil hipertrofisi bulunan çocuklarda ameliyat öncesi ve sonrası ghrelin düzeyleri ve ghrelin ile büyüme-gelişme arasındaki ilişki araştırıldı. Klinik, radyolojik ve endoskopik inceleme sonucu adenotonsil hipertrofisi tanısı alan 27 çocuk hasta ameliyat öncesi ve ameliyattan 3 ay sonra incelendi. Çocukların boy ve kilo ölçümleri, ameliyat öncesi ve ameliyattan 3 ay sonra aynı şekilde yapıldı. Ghrelin ölçümü için Na EDTA ve aprotinin bulunan tüplere kan alınıp soğuk zincire dikkat edilerek çalışıldı.

Çalışmaya; 17 erkek(% 63) , 10 kız (%37) toplam 27 hasta alındı. Yaş ortalamaları 6.8 olup, 3-16 yaş arasında değişmekte idi. Hastalardan 18 (% 67)' i adenoid vegetasyon, 9 (% 33)'u kronik tonsil hipertrofisi nedeni ile ameliyat edildi. Ameliyat öncesi ortalama ağırlıkları (21,96± 12,92) kg, ortalama vücut kitle indeksi(VKİ) (15.34 ± 3.27) kg/m², ortalama ghrelin düzeyleri (178,49 ± 92,58) fmol/ml olarak ölçüldü.

Ameliyat sonrası ghrelin düzeyleri istatistik olarak anlamlı şekilde azalırken, ağırlık ve VKİ istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdi ve sırası ile; (101,81± 51,50)fmol/ml, (22.76 ± 13)kg, (18 15.71 ± 3.26)kg/ m² olarak ölçüldü.

Ghrelin ile ağırlık arasında operasyon öncesi zayıf bir negatif korelasyon (r = - 0.29) gözlenirken operasyon sonrasında ise bu negatif korelasyon daha da belirginleşti (r = 0.45, (p<0.05). Ghrelin ile ağırlık arasındaki bu korelasyon, ghrelin farkları ve ağırlık farkları arasındaki korelasyonla da (r = 0.85)S, (p<0.01) desteklendi.

Çalışmamız, adenotonsil hipertrofilili çocuklarda, cerrahi tedavinin hastaların ameliyat sonrası büyüme ve gelişmesine olumlu yönde katkı yaptığını göstermiştir. Ghrelin düzeyleri, hasta çocuklarda ameliyat sonrası anlamlı oranda azalmış ve kilo ile negatif ilişkisi belirginleşmiştir. Bu sonuç bize kan ghrelin düzeylerinin büyüme-gelişmenin

değerlendirilmesinde ve ameliyat sonrası takibinde faydalı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

9. SUMMARY

In the present study, we investigated the correlation between postoperative growing-development status and ghrelin levels, and ghrelin and these levels in children with adenoid or tonsil hypertrophy. Twenty-seven children with adenoid or tonsil hypertrophy, who were diagnosed by clinical, radiological and endoscopic examinations, were investigated. Weight and height measurements of the children were recorded preoperatively. All measurements were repeated postoperative 3 months. For ghrelin measurements, blood samples were taken into the tubes containing NaEDTA and aprotinin, and the samples were carried out by keeping cold chain.

Totally 27 children (17 boys (63 %) and 10 girls (37 %)) were included into the study. Mean age level was 6.8, ranging from 3 to 16. Within all subjects, 18 (67 %) children with adenoid hypertrophy and 9 (33%) with tonsil hypertrophy were operated. Pre-operative averages weight, BMI and ghrelin levels were $21,96 \pm 12,92$ kg, $15,34 \pm 3,27$ kg/m and $178,49 \pm 92,58$ fmol/ml, respectively. While postoperative ghrelin levels were significantly decreased, weight and BMI scores were significantly increased. These scores were $101,81 \pm 51,50$ fmol/ml, $22,76 \pm 13$ kg and $18 15,71 \pm 3,26$ kg/m, respectively. Whereas a weak correlation was observed between ghrelin and weight ($r = -0.29$) pre-operatively, this negative correlation became more clearly at the post-operative third month examination ($r = 0.85$), ($p < 0.01$).

The study showed that surgical treatment provides positive contributions to postoperative growing and development of children with adenotonsil hypertrophy. Ghrelin levels were significantly decreased postoperative period in children, and a negative relationship was observed between ghrelin levels and weight. These findings suggest that blood ghrelin levels can be useful as a parameter for evaluation of growing and developmental properties and for the post-operative follow-up period of children

10. KAYNAKLAR

1. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of itsreceptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91.
2. Ukkola O. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Inter Med* 2003;14:351-6.
3. Broglio F, Arvat E, Benso A, Papotti M, et al. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1219–27.
4. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:235–54.
5. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:551–60.
6. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:391–5.
7. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25:27-68.
8. Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Lung* 1990;168:912-9.
9. Kaya S, Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp 2005;13-132.
10. Leslie PG, Hiatt JL. *Color Txtbook of Histology*. 2nd ed. WB Saunders Comp.New York, 2001.

11. Young B, Heat JW. Wheater's Functional Histology. 4th ed. Churchill Livigstone, London, 2000.
12. Moore KL, Persaud TVN. The developing human. Clinically Oriented Embriyology. 6th ed. WB Saunders Comp, Philadelphia, 1988.
13. Ross MH; Kaye GI, Pawline W. Histology A Text and Atlas. 4th ed. Lipponcott Williams and Wilkins, A Walters Kluver Comp, Philadelphia, 2003.
14. Boies LR, Hilger JA, Priest RE. Fundamentals of Otolaryngology. WB saunders Comp, Philadelphia, 1993:833-47.
15. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissue possible mechanism to explain chronicity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:634-6.
16. Noussios G, Xanthopoulos J, Zaraboukas T, Vital V, Konstantinidis I. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embriyonic age. Acta Otolaryngol Ital 2003;23:98-101.
17. Erki1iç S, Aydın A, Koçer E. Histological features in routine tonsillectomy specimens: the presence and the proportion of mesenchymal tissues and seromucinous glands. J Laryng Otol 2002;116:911-4.
18. Hedix RA, Bacan CK, Hoffer ME. Localisation of the carotid artery with in tonsillar fossa by doppler flow mapping. Laryncoscope 1990;100:853-6.
19. Kaya S. Parafarengeal bölge tümörleri. Tükruk Bezi Hastalıkları. Güneş Matb, Ankara, 1997:355.
20. Potsic WP. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children Am J Otolaryngol 1992;13:259-64.
21. Kara CO, Tonsil-Adenoid ve Farenks Enfeksiyonları, Koç C, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 1, Ankara, Güneş Kitabevi, 2004;825-32.

22. Maw AR, Jeans WD, Fernands DJS. Inter-observer variability in the clinical and radiological assesment of adenoid size and the correlation with adenoid volume. *Clinical Otolaryngology* 1981; 6: 317-27.
23. Fujioka M, Young LW, Girdang BB. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: Adenoidal-nasopharyngeal ratio. *American Journal of Radiology* 1979; 133: 401-4.
24. Kemaloğlu YK: Adenoid vegetasyon ve sekretuar otitis media olgularında kraniofasial iskeletin sefalometrik incelenmesi (Uzmanlık tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1993.
25. Mangat KS, Chavda SV, Pahor AL. Adenoidal imaging sitting or supine?. *International Congress Series* 2003; 1240: 1433–5.
26. Kornblut AD. A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20: 349-63.
27. Tekat A. Oral Kavite ve Farenks Enfeksiyonları. Çelik O. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*, 1, İstanbul, 2002, 545-51.
28. Ruveyda B. Normal Büyüme. Günoz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji. Pediatric Endokrin ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1. Kayseri. 2003, 39-64.
29. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In. P. Felig, LA. Frohman (eds). *Endocrinology and Metabolism*. (4th ed.), New York. London. Mc Grow-ill inc. 2002:1265-1314.
30. Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev* 1994;46:1-34.
31. Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2013-6.
32. Kelch RP, Lindholm UB. Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissue es: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:449.

- 33.** Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Prediction of adult height, from height, bone age, and occurrence of menarche at age 4 to 16 with allowance for mid parent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14.
- 34.** Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225-30.
- 35.** Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F. Falkner, JM Tanner (Eds). *Human Growth*, (2nd ed). Vol 2. New York, London: Plenum Press. 1986: 171-203.
- 36.** Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al.. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinol* 2000;141: 4255–61.
- 37.** Dornonville C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001; 99:141–50.
- 38.** Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4227–31.
- 39.** Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23:7973–81.
- 40.** Nwokolo CU, Freshwater DA, Hare PO, Randevara HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52 : 637–40.
- 41.** Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, et al. *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004;53:187–94.
- 42.** Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:881–7.

43. Papotti M, Cassoni P, Volante M, Deghenghi R, Muccioli G, Ghigo E. Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5052–9.
44. Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3117–20.
45. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, et al. Preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 334:809–14.
46. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. Gprotein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recentlyde- orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci Lond* 2002; 103:171–5.
47. Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. Ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001; 134:143–9.
48. Bisi G, Podio V, Valetto MR, et al. Acute cardiovascular and hormonal effects of GH and hexarelin, a synthetic GH-releasing peptide, in humans. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:266–72.
49. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci* 2003;105:431–5.
50. Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann Endocrinol* 2000; 61: 27–31.
51. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1483– 7.

- 52.** Nagaya N, Kangawa. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:146–51.
- 53.** Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormonereleasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114:71–7.
- 54.** Sibilio V, Cocchi D, Pagani F, et al. Hexarelin, a growth hormone-releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, *Growth Horm. IGF Res* 1999; 9:219–27.
- 55.** Lehto-Axtelius D, Chen D, Surve VV, Hakanson R. Postgastrectomy osteopenia in the rat: bone structure is preserved by retaining 10–30% of the oxyntic gland area. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:437–43.
- 56.** Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124–9.
- 57.** Broglio F, Avrat E, Benso A. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5083–6.
- 58.** Tassone F, Broglio F, Destefanis S, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88:5478–83.
- 59.** Lall S, Tung LYC, Ohlsson C, Jansson JO, Dickson SL. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:132–8.
- 60.** Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908–13.
- 61.** Wren AM, Small CJ, Thomas EL, et al. Continuous subcutaneous administration of ghrelin results in accumulation of adipose tissue, independent of hyperphagia or body weight gain. *Endocrine Abstracts Spring* ;2004: 35.

- 62.** Avrat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural GH secretagogue, in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1169–74.
- 63.** Korbonits M, Trainer PJ, Beser GM. The effect of an opiate antagonist on the hormonal changes induced by hexarelin. *Clin Endocrinol* 1995;43:365–71.
- 64.** Cassoni P, Papotti M, Catapano F, et al. Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J Endocrinol* 2000;165:139–46.
- 65.** Cassoni P, Papotti M, Ghe C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1738–45.
- 66.** Volante M, Allia E, Fulcheri E, et al. Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth. *Am J Pathol* 2003;162: 645–54.
- 67.** Muccioli G, Tscho M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440: 235– 54.
- 68.** Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30.
- 69.** Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:203–6.
- 70.** Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML, Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707–9.

71. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, C.A. Jaffe CA, Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J.Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2180–4.
72. Cowley MA. Hypothalamic melanocortin neurons integrate signals of energy state, *Eur J Pharmacol* 2003;480:3–11.
73. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002;25:13-15.
74. Greenfeld M, Tauman R, DeRowe A, Sivan Y, Obstructivesleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:1055-60.
75. Selimoglu E, Selimoglu MA, Orbak Z. Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *J Int Med Res* 2003;31: 84-7.
76. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Sootwag MC, Growth hormone and bone. *Endocrinol* 1998;19: 55-79.
77. Daughaday WH, Rotwein P, Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr* 1989;10:69-91.
78. Lee PD, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Efficacy of insulin-like growth factor I levels in predicting the response to provocative growth hormone testing. *Pediatr Res* 1990;27:45-51.
79. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
80. Williams EF, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;509-16.

- 81.** Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999;135:76-80.
- 82.** Stradling JR, Thomas G, Warley AR, Williams P, Freeland A. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990;335:249-53.
- 83.** Ersoy B, Yüçetürk AV, Taneli F, Ürk V, Uyanik BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1175-81.
- 84.** Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician* 2004 ;69:1147-54.
- 85.** Marcus CL, Carrol JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994;125: 556-62.
- 86.** Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 481-6.
- 87.** Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescent. *Am J Dis Child* 1991;145:259-63.
- 88.** Liu YL, Yakar S, Otero-Corchon V, Low MJ, Liu JL. Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Molecular and Cellular Endocrinol* 2002;198:97-103.
- 89.** Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908- 11.
- 90.** Arvat E, Maccario M, Di Vito L et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a

nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1169-74.

91. Broglio F, Gottero C, Benso A et al. Acetylcholine does not play a major role in mediating the endocrine responses to ghrelin, a natural ligand of the GH secretagogue receptor, in humans. *Clin Endocrinol* 2003;58:92-8.

92. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci* 2003; 105:431-5.

93. Broglio F, Koetsveld PVP, Benso A, et al. Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4829-32.

94. Aimaretti G, Baffoni C, Broglio F, et al. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2002;56:765-71.

95. Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.

96. LeRoith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-40.

97. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:282-6.

98. Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005 ;54:925-9.

99. Reinehr T, Roth L, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obesity* 2005;29:362-8.

11. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında, ilgisini ve desteğini esirgemeyen başta, Prof.Dr. Bedri Özer ve Yrd.Doç.Dr. Kayhan Öztürk olmak üzere eşim Dr. Fatih Koç'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Sadık Büyükbaş ve Uzm. Dr.Volkan Kocabaş'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.